KREISLAUFWIRKUNGEN DES CARBOCHROMENS AN DER KATZE IN RUHE UND UNTER BELASTUNG

Siegfried Holzinger

1972

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Kreislaufwirkungen des Carbochromens an der Katze in Ruhe und unter Belastung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Siegfried Holzinger
aus
München
1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Felix
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Kiese
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31. 7. 72

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0044

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1 - 3
METHODIK UND VERSUCHSABLAUF	4 - 8
ERGEBNISSE	9 - 22
1) Wirkungen von Carbochromen auf den peripheren Kreislauf	9 - 15
a) Intravenöse Dauerinfusionen	9 - 12
b) Intravenöse Einzelinfusionen	12 - 15
2) Reaktivität	15 - 22
a) Adrenalin- u. Noradrenalin-reaktionen	15 - 19
b) Histamin- u. Acetylcholin-reaktionen	20 - 21
c) Carotissinusreflex	21 - 22
BESPRECHUNG	22 - 24
1) Wirkungsmechanismus	22
2) Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung	22 - 24
3) Reaktivität	24
ZUSAMMENFASSUNG	25 - 26
LITERATURVERZEICHNIS	27 - 28
LEBENSLAUF	29

Kreislaufwirkungen des Carbochromens an der Katze in Ruhe und unter Belastung

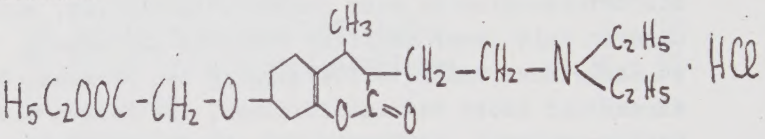
Die Coronarsklerose oder Coronarinsuffizienz, eine in unserer Zeit immer häufiger werdende Erkrankung, führt zu mangelnder Sauerstoffversorgung des Herzens. Chronische und akute Herzinsuffizienz, die Folgen dieser Gefäßerkrankung, gehören zu den häufigsten Todesursachen. Die medikamentöse Behandlung dieser Krankheiten ist immer noch sehr problematisch.

Die Sauerstoffausnutzung des Coronarblutes, normalerweise 75 - 80 % (LOCHNER 1970) ist sehr hoch, so daß eine Vergrößerung des Bedarfs nur über eine Erhöhung der Coronardurchblutung, also eine Dilatation der Herzkranzgefäße, ausgeglichen werden kann. Wenn unter pathologischen Bedingungen diese Dilatation nur beschränkt oder gar nicht mehr möglich ist, versucht man mit sogenannten Coronardilatatoren einzugreifen. Purinderivate, wie Coffein, Theophyllin, sowie Papaverin als allgemeines Spasmolyticum, fanden Verwendung. Große Bedeutung erlangten die Nitrite, Amylnitrit, Natriumnitrit, Nitroglycerin und andere.

Im Jahre 1962 wurde von NITZ bei einer systematischen Suche nach einer coronardilatierenden Substanz das Carbochromen (Intensain^{R}) entdeckt.

Die neue Verbindung ist ein Oxochromen- oder Cumarinderivat, die sich durch eine spezifische und lang anhaltende Coronarwirkung auszeichnet (NITZ 1963) und in

ihrer chemischen Konstitution von allen verwandten Coronarmitteln abweicht. Es handelt sich um 3-(β-Diaethylamino-aethyl)-4- methyl- 7-carbaethoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromen)-hydrochlorid mit untenstehender Strukturformel:



Der Mechanismus dieser spezifischen Coronarwirkung ist weitgehend ungeklärt.

Die bisher in der Therapie verwendeten Coronardilatatoren hatten bereits eine von vielen Autoren verwendete Einteilung in "benigne" und "maligne" notwendig gemacht. Es haben sich also neben der erwünschten Wirkung, der besseren Sauerstoffversorgung des Myocards, Nebenwirkungen gezeigt, die entweder tiefgreifende Änderungen des Herzstoffwechsels darstellen (LOCHNER 1970), oder durch Änderung der Herzfunktion bzw. Beeinflußung der Kreislaufregulation mehr schaden als nützen.

Nach LOCHNER (1970) sind an einen benignen Coronardilatator drei Forderungen zu stellen:

1. Die Durchblutung soll als Folge einer Verminderung des Strömungswiderstandes ansteigen.
2. Das Sauerstoffangebot an den Herzmuskel soll erhöht werden, die Relation O_2 -Verbrauch zu O_2 -Angebot soll verbessert werden.
3. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens darf unter der Wirkung des Dilatators nicht ansteigen.

Dies würde also bedeuten, daß der ideale Coronardilatator die Herzfrequenz, die Herzkraft und den peripheren

Strömungswiderstand nicht beeinflußen dürfte, während er an den Herzkranzgefäßen eine maximale Dilatation oder bei sklerosierten Gefäßen die Ausbildung von Kollateralen bewirken sollte. Carbochromen bewirkt nach Ergebnissen von Arbeiten der verschiedensten Autoren eine erhebliche Durchblutungssteigerung in den Coronargefäßen. Über die Wirkungen auf den peripheren Kreislauf werden jedoch teilweise recht unterschiedliche Ansichten vertreten. NITZ (1970) berichtet über eine Blutdrucksenkung nur bei sehr schneller Injektion, während LENKE (1970) beobachtet hat, daß Carbochromen in erster Linie Blutdrucksteigerungen bewirkt. LOCHNER (1970) erwähnt eine blutdrucksenkende Wirkung des Carbochromens, die jedoch äußerst gering ist im Vergleich zur erzielten Steigerung der Coronardurchblutung.

Die Wirkung von Carbochromen auf den peripheren Kreislauf, sowie die Reaktivität des Kreislaufs unter Carbochromen sollten mit den vorliegenden Versuchen geklärt werden.

METHODIK

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Katzen von 2,2 bis 3,8 kg Körpergewicht in flacher Chloralosenarkase durchgeführt. Durch eine Sonde wurden 40 bis 45 mg/kg Chloralose in den Magen gegeben. Bei nüchternen Tieren war die gewünschte Narkosetiefe nach 1 1/2 bis 2 Stunden erreicht und hielt über acht Stunden und länger an.

Blutströmungen und Blutdruck - arteriell und venös - wurden in den Vasa femoralia gemessen. Da die Messungen blutig waren, mußten die Tiere mit 0,2 ml Liquemin heparinisiert werden. Die Blutströmungen wurden mit Thermistoren gemessen (FELIX 1962).

Zur Bestimmung der Blutströmung wurde das Blut aus dem Gefäß durch eine PVC-Schlauch umgeleitet, strömte durch die gläserne Meßkammer mit der Thermistorensonde und gelangte durch einen abführenden Schlauch wieder in das Gefäß zurück. Die gesamte extrakorporale Strecke umfaßte ca. 2 ml Blut.

Der Blutdruck wurde bei den Dauerinfusionsversuchen nach einem von SCHROEDER (1949) angegebenen Verfahren auf pneumatischem Wege seitenständig in der extrakorporalen Strekke gemessen. Bei diesen Versuchen wurde auch der Puls mit Schroederschen Druckköpfen abgenommen und die Frequenz nach FELIX (1964) fortlaufend registriert. Blutdruck und Druckpuls wurden seitenständig in der extrakorporalen Strecke vor der Meßkammer gemessen.

Hahnkanülen zur intravenösen Infusion befanden sich am abführenden Teil der Meßanordnung. Die noch nicht kör-

perwarme Infusionslösung konnte die Thermistorperle nicht abkühlen und Strömungsänderungen vortäuschen. Carbochromen wurde immer gleichartig, über eine in die V.brachialis eingebundene Hahnkanüle infundiert.

Die Dauerinfusionsversuche wurden optisch aufgezeichnet, während alle weiteren Versuche mit einem achtkanaligen Direktschreiber von Schwarzer registriert wurden. Die Druckmessungen wurden teils mit Statham-, teils mit Schwarzerdruckköpfen durchgeführt. In einigen Versuchen wurde auch der periphere Venendruck nach oben angeführter Methode gemessen.
Die Gefäße wurden unter Schonung der Nerven und mit sorgfältiger Blutstillung stumpf präpariert, um Sikkerblutungen nach der Gabe von Heparin zu vermeiden. Es wurden die Vasa femoralia im Bereich des oberen Schenkeldreieckes freigelegt und auf einer Strecke von ca. 3 cm von allen Bindegewebshüllen befreit.

Die Präparation der Arteria carotis communis begann mit einem medianen Hautschnitt unterhalb des Kehlkopfes. Durch eine Lücke lateral der unteren Zungenbeinmuskulatur wurden die Gefäße erreicht. Sie wurden ca. 5 cm proximal vom Carotissinus freigelegt. Nach der Präparation der Gefäße wurden die Tiere tracheotomiert. Die Operationswunden wurden vernäht. Die Reaktivität der Pressoreceptoren im Carotissinus wurde durch eine Belastung mit 180 und 220 mm Hg geprüft. Dazu wurden in beide Carotiden PVC-Schläuche in der oben beschriebenen Weise eingebunden und zwar herzwärts von den Druckreceptoren. Die beiden Umleitungsstrecken wurden anastomosiert, eine Pipette mit ihrem einen Ende an diese Verbindung, mit dem anderen Ende an eine Drucklufzufuhr angeschlossen.

Der Belastungsdruck wurde peripher von der Pipette, der Systemblutdruck in der Arteria femoralis gemessen. Zur Druckbelastung wurde die Pipette zunächst mit 10 ccm Blut gefüllt, was durch kurzes Abklemmen eines in das Gefäß zurückführenden Schlauches geschah. Nach Abklemmen der beiden Zuflüsse wurde das vorher entnommene Blut in die beiden Carotiden in Richtung des Carotissinus reinfundiert.

Während der Versuche befanden sich die Tiere in Rükkenlage, sie waren mit Zellstoff bedeckt und wurden mit Infrarotlampen bestrahlt.

VERSUCHSABLAUF

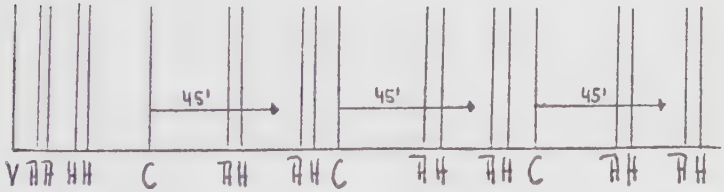
1) Dauerinfusionen

In vier Versuchen wurden den Tieren je drei Dauerinfusionen in die V. brachialis gegeben, wobei die Konzentration der Infusionslösung jeweils um das Zehnfache größer war. Die Lösungen enthielten 0,005/ 0,05/ 0,5 %/kg Carbochromen. Die Dauerinfusionen liefen über 45 Minuten und wurden mit einem Heuwing-Infusionsmotor bei stets gleichbleibender Geschwindigkeit durchgeführt. Während der ersten Infusion wurden 0,165, während der zweiten 1,65 und während der dritten 16,5 mg/kg infundiert. Den Tieren wurden also in einem Versuch insgesamt 18,315 mg/kg Carbochromen verabreicht. Die Versuche dauerten jeweils etwa 3 - 4 Stunden, da zwischen den Infusionen Eichungen der Strömungen in den Widerstandsgefäßen durchgeführt wurden. Es wurden folgende Parameter aufgezeichnet:
Blutdruck in der A. femoralis sin., Strömung in der A. femoralis sin., Strömung in der V. femoralis sin.,

Strömung in der A. carotis, Pulsfrequenz und die Luftströmung in der Trachea.

Zur Untersuchung der Reaktivität des Kreislaufs wurden Adrenalin- und Histamininfusionen nach einem bestimmten Schema durchgeführt. Die beiden Pharmaka wurden jeweils zweimal vor der Belastung mit Carbochromen in Abständen von etwa 5 Minuten infundiert. Die Adrenalinlösung war 0,002 %ig, die Histaminlösung 0,005 %ig. Sie wurden immer mit konstanter Geschwindigkeit eine Minute lang infundiert, so daß stets die gleiche Menge gegeben wurde. Im Verlauf der Dauerinfusionen erfolgte nach etwa 30 Minuten eine erneute Infusion beider Pharmaka, ebenso nach 45 - 50 Minuten, also nach Ablauf des Versuches.

Schematische Darstellung des Versuchsablaufes:



V=Versuchsbeginn, A=Adrenalin, H=Histamin, C=Carbochromen

2) Einzelinfusionen

Bei sechs Tieren wurden intravenöse Einzelinfusionen von Carbochromen durchgeführt. Die Tiere erhielten 0,42; 0,84 und 1,26 mg/kg innerhalb 1 - 3 Minuten intravenös infundiert. Es wurden meist drei Infusionen

pro Tier in Abständen von 30 - 45 Minuten durchgeführt. Vor und nach diesen Infusionen wurde mit Noradrenalin und Acetylcholin sowie durch Belastung des Carotissinus mit 180 und 220 mm/Hg die Reaktivität des Kreislaufs untersucht. Zusätzlich zum Femoralisdruck, den Strömungen in der Trachea, der A. femoralis und der V. femoralis wurden je nach Versuchsanordnung noch weitere Parameter aufgezeichnet:
z.B. der zentrale Venendruck über einen Katheder in der V. jugularis oder der Carotisdruck oder der periphere Venendruck in der V. femoralis.

ERGEBNISSE

1) Wirkungen von Carbochromen auf den peripheren Kreislauf.

a) Intravenöse Dauerinfusionen:
Die erste Dauerinfusion brachte bei den vier Versuchstieren unterschiedliche Reaktionen. So stieg der Blutdruck bei zwei Tieren, bezogen auf den Ausgangswert vor Infusionsbeginn um 13 und 17 % an. In letzterem Fall fiel er jedoch gegen Ende der Infusion wieder auf den Ausgangswert, was darauf hinweist, daß es sich möglicherweise nicht um eine Wirkung des Carbochromen handelte. In einem Versuch zeigte der Blutdruck nach dieser Dosis garkeine Reaktion. Das vierte Tier ließ bereits einen deutlichen Druckabfall von ca. 11 % erkennen, nachdem etwa 0,16 mg/kg infundiert waren.

Die Plusfrequenz stieg in drei Versuchen an und blieb in einem ungefähr gleich. Die Strömungen in den gemessenen Gefäßen verhielten sich uncharakteristisch. Die Atemfrequenz stieg bei drei Tieren an, während sie einmal gleich blieb. Die Abbildung 1 zeigt das Verhalten des Blutdrucks sowie der Pulsfrequenz während der ersten Dauerinfusion.

Nach Pausen von etwa 40 - 80 Minuten, während welcher die Testpharmaka je einmal infundiert und Eichungen der Gefäßströmungen durchgeführt wurden, begann die zweite Dauerinfusion. In dieser Pausenzeit sank der Blutdruck in drei Versuchen von 10 bis zu 30 % ab und blieb in einem Versuch gleich. Bei der zweiten Dauerinfusion wurden in 45 Minuten 1,65 mg/kg infundiert, so daß dem Versuchstier am Ende insgesamt 1,815 mg/kg verabreicht worden waren. Nach dieser Dosis war bei allen Tieren der Blutdruck deutlich gesunken. Er lag um 16 - 52 % tiefer als der Ausgangswert.

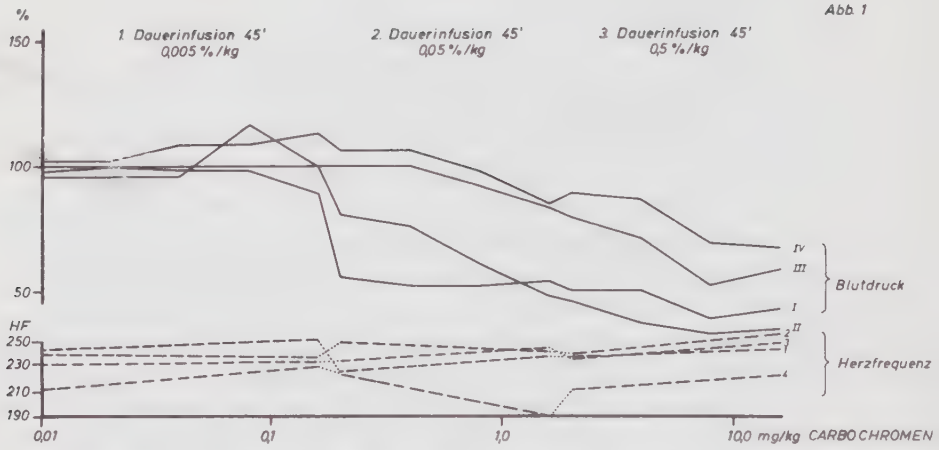


Abb. 1 Blutdruck (Mitteldruck) und Herzfrequenz in vier Versuchen bei Dauerinfusionen von Carbochromen. Die verschiedenen Versuche sind mit I, II, III, IV bzw. analog mit 1,2,3,4 gekennzeichnet.

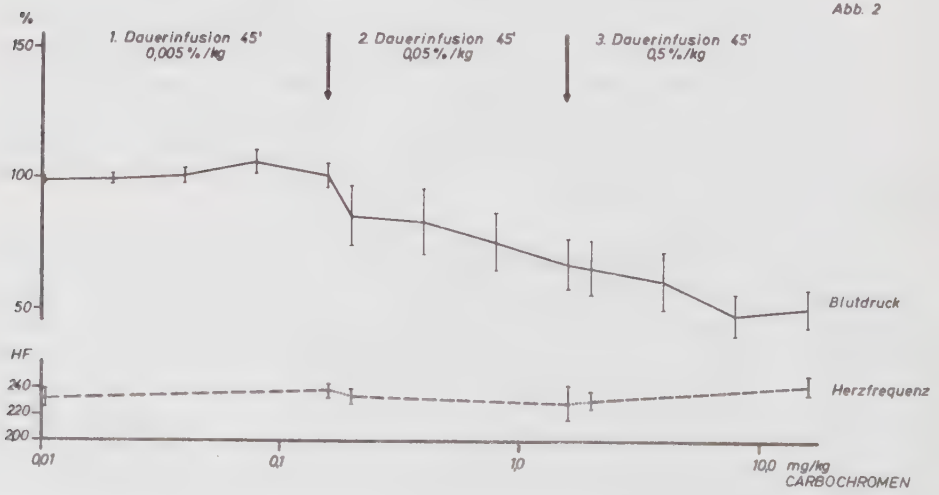


Abb. 2 Berechnete Mittelwerte mit Standarderror aus vier Versuchen von Blutdruck und Herzfrequenz bei Dauerinfusionen von Carbochromen.

Bei einem Tier war der Blutdruck jedoch vor Beginn der zweiten Dauerinfusion bereits so stark gesunken, daß er während dieser nur noch um etwa 4 % fiel und gegen Ende sogar wieder leicht (um 2 %) anstieg (Abb. 1). Die Pulsfrequenz stieg in zwei Versuchen an und fiel in einem gering, im letzten stark ab. Ganz ähnlich verhielt sich die Atemfrequenz, die zweimal abfiel, gleich blieb und einmal anstieg. Auch diesmal reagierten die Gefäßströmungen wieder vollkommen unterschiedlich.

Die dritte Dauerinfusion begann etwa 25 - 45 Minuten später. Der Blutdruck war in dieser Zeit in drei Versuchen weiter gesunken, einmal um 2 und zweimal um etwa 4 %. Bei einem Tier stieg er wieder um etwa 4 % an. Es wurden jetzt in 45 Minuten 16,5 mg/Kg infundiert. Das bedeutete eine Gesamtmenge von 18,315 mg/kg Carbochromen für jedes Tier. Diese hohe Dosis senkte in allen vier Versuchen den Blutdruck erneut bis auf Werte, die am Ende 33 - 65 % unter dem Ausgangswert lagen. Wie Abb. 1 zeigt, sinkt der Blutdruck bei Erhöhung der Dosis über 8 mg/kg nicht weiter ab. Bei drei Tieren stieg er sogar etwas an, wenn Carbochromen weiter infundiert wurde. Die Pulsfrequenz stieg in diesem Bereich bei allen vier Versuchen an. Die Atemfrequenz verhielt sich ebenso wie die Strömungen ganz unterschiedlich.

Carbochromen senkte bei allen vier Tieren den Blutdruck. Die Wirkung setzte nach 0,08 - 0,7 mg/kg ein und erreichte mit ca. 8 mg/kg bereits ihr Maximum. Weitere Erhöhung der Dosis beeinflußte den Blutdruck nicht mehr. Nach einer Gesamtmenge von ca. 18,3 mg/kg pro Versuchstier, verteilt auf einen Zeitraum von ungefähr 3 Stunden, wurde durch Carbochromen der Mitteldruck auf 35 - 67 % des Ausgangswertes gesenkt. Die

Berechnung der Mittelwerte aus den vier Versuchen ergibt, wie Abb. 2 zeigt, einen fast linearen Blutdruckabfall bei einer Dosis von etwa 0,2 - 8,0 mg/kg. Die Herzfrequenz steigt ab 1,6 mg/kg deutlich an (Abb. 2).

b) Intravenöse Einzelinfusionen:
An sechs Versuchstieren zeigte sich, daß bereits die erste Applikation von 0,42 mg/kg den Blutdruck senkte (Abb. 3).

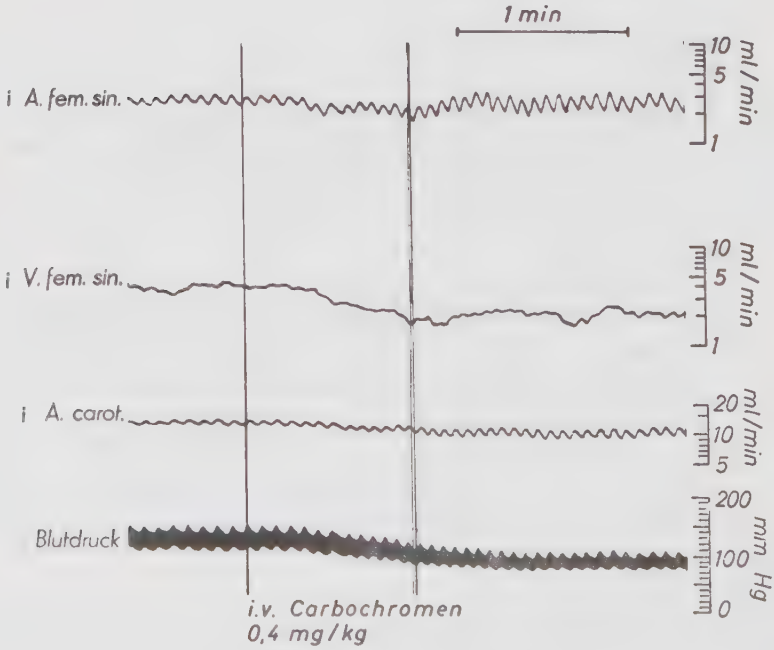


Abb. 3 Orginalregistrierung einer Einzelinfusion von Carbochromen.

Der Abfall setzte sehr schnell ein und erreichte nach ca. 3 Minuten sein Minimum. Der Blutdruck hatte in den sechs Versuchen um 6,6 - 58,3 % des Ausgangswertes unmittelbar vor der Infusion abgenommen. Es errechnete sich ein mittlerer Abfall von 29,3 % mit einem Standarderror von 6,8 %. Der Blutdruck nahm anschließend wieder zu und stellte sich nach 5 - 10 Minuten auf einen "Ruhewert" ein, der etwas unter dem Ausgangswert lag (auf 96,8 % bei einem Standarderror von 5,5 %).

In fünf Versuchen konnte eine Vergrößerung der respiratorischen Blutdruckschwankungen festgestellt werden. Alle Tiere zeigten eine unterschiedlich starke Strömungszunahme in der Trachea, verbunden mit einer Atemfrequenzsteigerung in drei Fällen. Zweimal blieb die Frequenz jedoch gleich und einmal nahm sie sogar ab, von 17 auf 15 Atemzüge/Minute. Bei einem Tier traten kurz nach der Infusion starke Blutdruckrhythmen auf und es ließ sich ein deutlicher Druckabfall in der V. cava sup. erkennen. Dieser Abfall des zentralen Venendruckes trat etwa 2 Minuten nach dem Ende der Infusion auf.

Die Durchblutung der Extremität und des Kopfes änderte sich nicht nennenswert. Bei der zweiten Applikation, jetzt 0,84 mg/kg in zwei Minuten, sank der Blutdruck in allen durchgeführten Versuchen nach drei Minuten auf sein Minimum. Dieses lag in fünf durchgeführten Infusionen 16,3 bis 58,3 % unter dem Ausgangswert. Im Mittel sank der Blutdruck auf 65,1 % des Ausgangswertes unmittelbar vor der Infusion (Standarderror 7,6 %). Die Wirkung begann nach 5 - 9 Minuten abzuklingen. Der Blutdruck erreichte jedoch nur in einem Fall seinen Ausgangswert wieder. Dieser Wert (80/40) war ohnehin schon sehr niedrig. Im Mittel erreichte der ansteigende Blutdruck 93,3 %, bei einem Standarderror von 2,1 %.

Auch hier nahm die Luftströmung in der Trachea in allen Versuchen unterschiedlich stark zu. Die Atemfrequenz nahm ebenfalls zu, viermal gering, einmal deutlich (von 15 auf 20 Atemzüge/Minute). Die respiratorischen Blutdruckschwankungen waren bei dieser zweiten Infusion nicht mehr vergrößert. Die Durchblutung von Extremität und Kopf änderte sich nicht charakteristisch.

Die dritte, in fünf Versuchen durchgeführte Infusion von 1,26 mg/kg wirkte im wesentlichen gleichartig. Das Minimum des Druckabfalls war hier nach 3 - 5 Minuten erreicht und lag 28 - 50 % unter dem Ausgangswert. Es errechnete sich ein mittlerer Abfall von 64,8 %. Nach 6 bis 10 Minuten wurde ein Ruhewert von durchschnittlich 94,6 % des Ausgangswertes erreicht (Standarderror 2,6 %).

Die Strömung in der Trachea nahm in allen fünf Versuchen zu, ebenso die Atemfrequenz. Auch hier blieb die Organdurchblutung unverändert.

Zusammenfassend ist über die Einzelinfusionen von Carbochromen folgendes festzustellen:
0,84 - 1,26 mg/kg senkten den Blutdruck im Mittel bis auf 65 % des Ausgangswertes. Die Wirkung tritt sehr schnell ein, hält jedoch in dieser Stärke nur 3 - 5 Minuten an. Ein Abfall von 6 - 8 % bleibt jedoch über ca. 20 Minuten bestehen. Nach dieser Zeit war in fast allen Versuchen der Ausgangswert wieder erreicht. Der Blutdruckabfall ist verbunden mit einer geringen, aber immer vorhandenen, Atmungsstimulierung.

Die folgende Tabelle zeigt die Blutdruckänderung 10 bis 20 Minuten nach den Infusionen. Die Werte wurden abgelesen, nachdem sich der Blutdruck wieder auf einen gewissen Ruhewert eingestellt hatte.

Versuch vom	Blutdr. AW	Blutdr. n.0,42	% Änderung	Blutdr. n.0,84	% Änd.	Blutdr. n.1,26	% Änd.
7.6.	150/105	130/90	-13,7	130/90	-13,7	130/90	-13,7
3.7.	130/95	135/100	+ 4,4	130/95	± 0	115/80	-13,3
9.7.	165/125	155/110	- 8,6	150/105	-12,6	150/105	-12,6
16.7.	140/100	145/110	+ 6,3	135/105	± 0	125/100	- 6,3

Tab. 1

2. Reaktivität

a) Adrenalin- und Noradrenalinreaktionen

Bei den Dauerinfusionen von Carbochromen wurde der Einfluß auf die Adrenalinreaktion untersucht. Adrenalin wurde in Dosen von 0,84 - 1,18 µg/kg intravenös jeweils in einer Minute infundiert (Schema S. 7). Vor Carbochromen bewirkte Adrenalin bei drei Tieren einen Blutdruckanstieg, der etwa 30 Sekunden nach Infusionsbeginn einsetzte und meist kurz nach Infusionsende sein Maximum erreichte. Der Druck fiel dann nach ca. 2 Minuten wieder auf den Ausgangswert. Bei einem Tier änderte Adrenalin den Blutdruck nicht. Jedoch war hier, wie auch in allen anderen Versuchen, die neurogen vermittelte Dilatation der Widerstandsgefäße vorhanden.

Die Belastung der Tiere mit 0,16 mg/kg Carbochromen (erste Dauerinfusion) veränderte die Adrenalinwirkung kaum.

Die während der zweiten Dauerinfusion durchgeführten Adrenalininfusionen brachten bereits eine deutliche Abschwächung der Blutdruckwirkung. Carbochromen hemmte erst in höheren Dosen die Adrenalinwirkung. Nachdem der zweiten Dauerinfusion ca. 1,5 mg/kg appliziert worden waren, erhöhte Adrenalin den Blutdruck nur mehr um 2[illegible] mm Hg, obgleich Carbochromen den Ruhewert bis dahin um etwa 10 % gesenkt hatte.

Vor Carbochromen stieg der Blutdruck durch Adrenalin um 40 mm Hg. Die neurogene Wirkung an den Widerstandsgefäßen blieb zu diesem Zeitpunkt noch weitgehend unbeeinflußt. Bei einem Tier war sie etwas abgeschwächt und bei einem weiteren war die neurogene Dilatation erst gehemmt nachdem 1,65 mg/kg Carbochromen (Ende der zweiten Dauerinfusion) infundiert worden waren.

Versuch vom	% Steigerung d. Mitteldruckes d. Adrenalin		Blutdruck vor der Inf. und im Reaktionsmaximum	
	zu Beginn	während d. 3. Daueinf.	zu Beginn	während d. 3. Daueinf.
3.4.	12 %	4,8 %	125/80--- 140/90	80/25--- 85/25
19.4.	10 %	45 %	150/100-- 165/110	70/30--- 100/45
26.4.	26 %	16 %	145/90--- 180/115	100/55--- 120/60

Tab. 2

Die dritte Dauerinfusion, die bei allen Tieren den Blutdruck noch stärker senkte, verdeutlichte, daß Carbochromen die Adrenalinwirkung hemmt. Wie Tabelle 2 zeigt, war der Blutdruckanstieg durch Adrenalin in zwei Versuchen klar abgeschwächt. Einmal war jedoch die prozentuale Steigerung weit höher als zu Beginn. Dies führten wir darauf zurück, daß in diesem Versuch der Druck durch Carbochromen extrem stark gesenkt worden war. Adrenalin bewirkte zwar eine Steigerung des systolischen Druckes von 70 mm Hg auf 100 mm Hg, jedoch wurde das Maximum von vorher, nämlich 165 mm Hg bei weitem nicht erreicht. Die Wirkung war also absolut gesehen auch hier gehemmt.

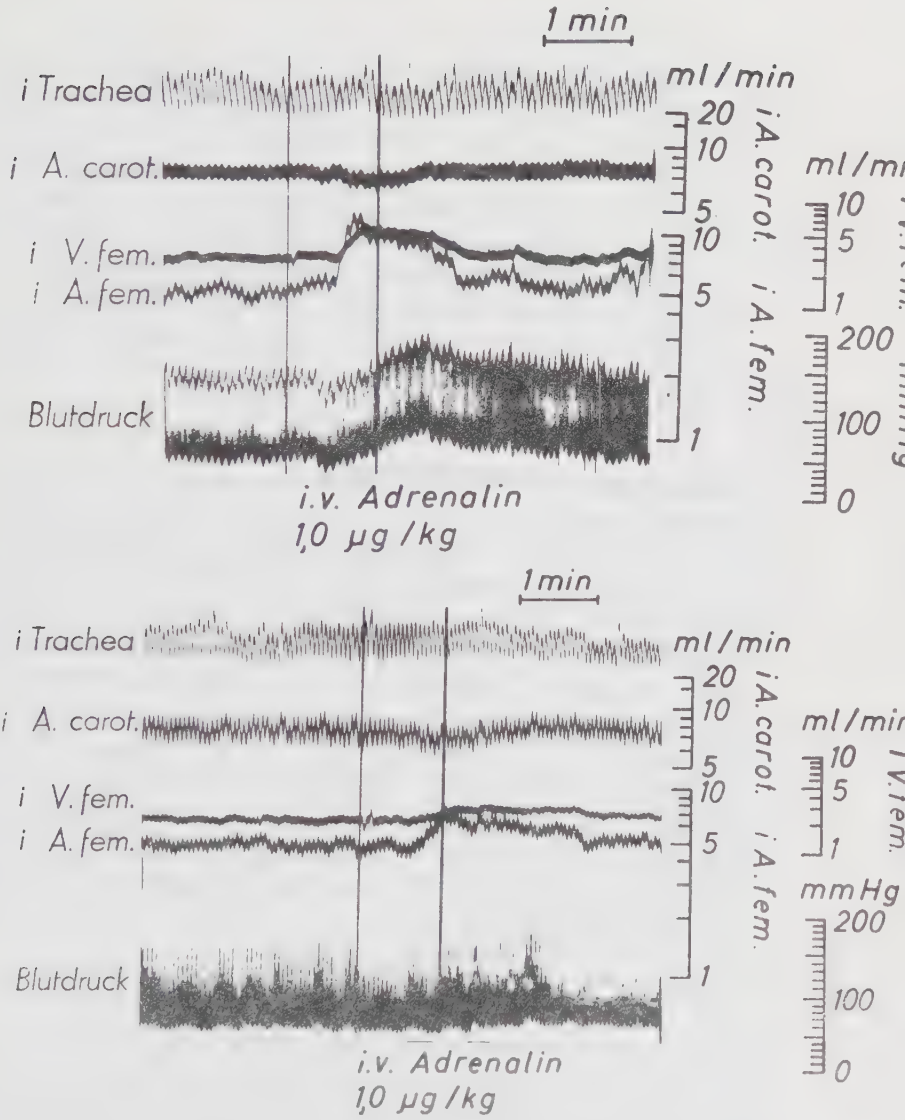
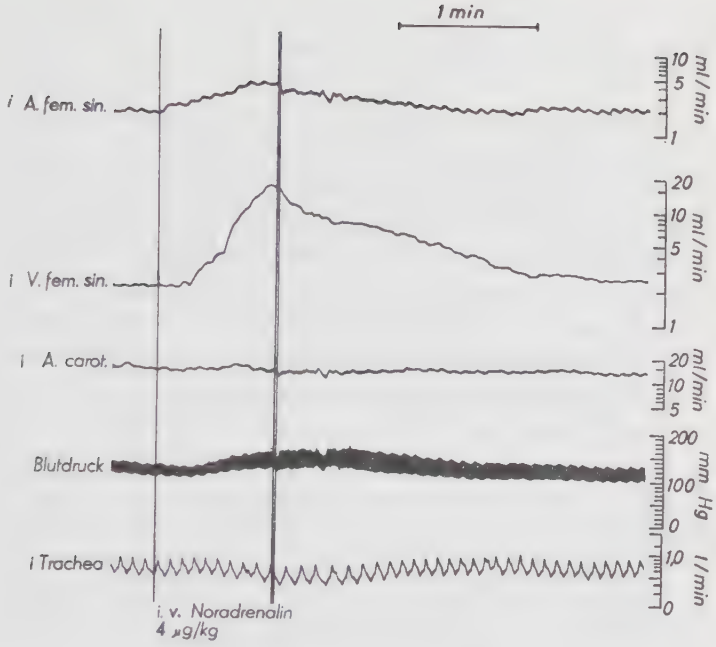


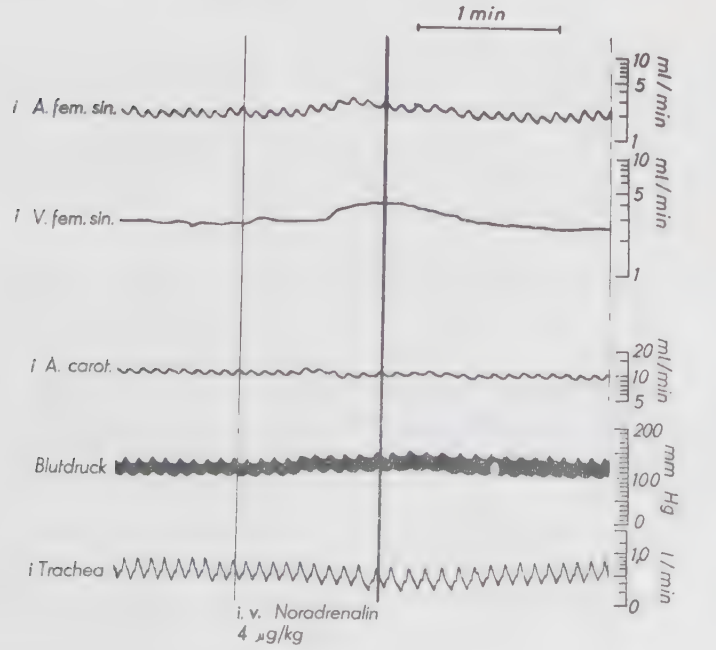
Abb. 4 Originalregistrierungen der Wirkung von Adrenalin vor Carbochromen (oben), sowie nach der 3. Dauerinfusion, also nach etwa 18 mg/kg Carbochromen (unten).

Noradrenalin wurde in vier Versuchen, in denen Einzelinfusionen von Carbochromen durchgeführt wurden, intravenös appliziert. Es wurde in Dosen von 1,2 - 1,6 µg/kg eine Minute lang, jeweils vor und kurz nach den Einzelinfusionen von Carbochromen infundiert. Die Wirkung war ein 20 - 30 Sekunden nach Infusionsbeginn einsetzender Blutdruckanstieg, verbunden mit einer geringen Vergrösserung der Blutdruckamplitude. Die Strömung in den Vasa femoralis stieg bereits vor dem Blutdruck an und fiel auch eher wieder ab. Wir deuteten dies als neurogene Dilatationswirkung des Noradrenalins.

Die bei der ersten Einzelinfusion von Carbochromen gegebene Menge von 0,42 mg/kg änderte die Noradrenalinwirkung kaum. Nur in einem Versuch war die Reaktion des Blutdrucks etwas abgeschwächt. 0,84 mg/kg Carbochromen schwächten jedoch in zwei Versuchen die Blutdruckwirkung deutlich. Der Strömungsanstieg war ebenfalls schwächer als bei der vor Carbochromen durchgeführten Infusion. In den beiden anderen Versuchen waren nur unbedeutende Veränderungen sichtbar. An zwei Tieren wurden dann noch 1,26 mg/kg Carbochromen injeziert. Der Strömungsanstieg durch Noradrenalin, also die neurogene Dilatation wurde dadurch einmal völlig gehemmt, beim anderen Versuchstier weiter abgeschwächt. Der Blutdruckanstieg war beide Male weiter vermindert.

Abb. 5 Originalregistrierungen der Wirkung von Noradrenalin vor Carbochromen (oben), sowie nach der 2. Einzelinfusion von 0,84 mg/kg (unten).


1 min
i A. fem. sin.
10
5
1
ml/min
i V. fem. sin.
20
10
5
1
ml/min
i A. carot.
20
10
5
ml/min
Blutdruck
200
100
0
mm Hg
i Trachea
1,0
0
l/min
i. v. Noradrenalin
4 µg/kg


1 min
i A. fem. sin.
10
5
1
ml/min
i V. fem. sin.
10
5
1
ml/min
i A. carot.
20
10
5
ml/min
Blutdruck
200
100
0
mm Hg
i Trachea
1,0
0
l/min
i. v. Noradrenalin
4 µg/kg

b) Histamin- und Acetylcholinreaktionen

Die Wirkung von Histamin wurde zusammen mit Adrenalin bei den Dauerinfusionen von Carbochromen untersucht. Dabei wurden Dosen von 2,09 - 2,94 µg/kg intravenös jeweils über eine Minute infundiert (Schema S. 7). Histamin wirkte in allen Versuchen ziemlich einheitlich. Der Blutdruck fiel etwa 20 Sekunden nach Infusionsbeginn stark ab (bis zu 50 %), stieg kurz an, wobei manchmal der Ausgangswert beinahe erreicht wurde und fiel gegen Ende der Infusion erneut ab. Diesem zweimaligen Abfall folgte ein über dem Ausgangswert hinaus gehender kompensatorischer Anstieg. 3 - 5 Minuten später war der Ruhewert erreicht. Die Strömungen änderten sich biphasisch. Zunächst ließ der Blutstrom stark nach um dann weit über den Ausgangswert anzusteigen. Mit dem kompensatorischen Blutdruckanstieg ging die Strömung dann auf den Ausgangswert zurück.

Carbochromen änderte selbst in den hohen Dosen die Histaminwirkung nicht. Trotz stark abgesunkenem Blutdruck senkte ihn Histamin immer noch um fast 50 % . Die Strömungsreaktion war nur bei einem Tier deutlich schwächer und lief bei den übrigen fast gleich ab wie vor Carbochromen.

Bei sehr tief abgesunkenem Blutdruck war zu beobachten, daß der systolische Druck durch Histamin weit stärker gesenkt wurde als der diastolische. Dadurch verkleinerte sich die Blutdruckamplitude sehr stark. Die kompensatorische Phase ging dann höher über den Ruhewert hinaus als bei Versuchsbeginn.

Acetylcholin wurde in vier Versuchen zusammen mit Noradrenalin bei den Einzelinfusionen von Carbochromen untersucht. Wie bei Noradrenalin, jeweils vor und

kurz nach den Infusionen von Carbochromen wurden 1,5 - 3 µg/kg Acetylcholin eine Minute lang intravenös infundiert.

Die Drucksenkung durch Acetylcholin wurde von Carbochromen kaum beeinflußt. Carbochromen beeinflußte auch in einer Dosis von 1,26 mg/kg die Acetylcholinwirkung an den Widerstandsgefäßen nicht. Bei zwei Versuchen war die Blutdruckreaktion trotz des stark abgesunkenen Druckes sogar etwas verstärkt, jedenfalls wurde er ebenso deutlich gesenkt wie vor Carbochremen.

c) Carotissinusreflex

In fünf Versuchen wurde der Carotissinus mit überhöhtem Druck, 180 und 220 mm/Hg belastet. Dies wurde vor der Applikation von Carbochromen jeweils zweimal und einmal etwa 20 - 30 Minuten nach Infusionen von 0,42 - 1,26 mg/kg Carbochromen durchgeführt.

Die Reaktionen verliefen bei den einzelnen Tieren recht unterschiedlich. Durch die Druckbelastung des Carotissinus trat in allen Versuchen eine kurze, jedoch die Belastung überdauernde, Hemmung der Atmung auf. Diese Atmungshemmung war nach Carbochromen ausgeprägter und führte zum Teil zu einem kurzen Sistieren der Atmung. In einem Versuch verschwand eine deutliche Reflexbradykardie nach der Carbochromeninfusion.

Der Carotissinus wurde außerdem durch 15 Sekunden langes Abklemmen des Zuflusses entlastet. Die Reaktion war nach Carbochromen vollkommen gleichartig. Der Versuch wurde nur einmal durchgeführt.

BESPRECHUNG

1) Wirkungsmechanismus

Wie bereits einleitend erwähnt weicht Carbochromen in seiner chemischen Struktur völlig von den üblichen Dilatatoren ab. Nach Untersuchungen von SCHRAVEN und NITZ (1968) soll Carbochromen in das Adenylcyclasesystem eingreifen. Das für den Abbau des cyclischen Adenosinmonophosphat (AMP) verantwortliche Enzym soll gehemmt werden, so daß 3',5'- AMP angereichert wird. Carbochromen soll über eine kompetitive Hemmung der Phosphodiesterase wirken. NITZ stützt sich dabei auf die von verschiedenen Arbeitskreisen (HAUGARD und HESS, 1965,SUTHERLAND und RALL 1960) gezeigte Tatsache, daß die durch Catecholamine induzierten kardialen und Stoffwechselwirkungen durch AMP vermittelt werden. Vorausgesetzt wird, daß Carbochromen bestimmte kardiale Catecholamineffekte, wie Herzfrequenzsteigerung, Blutdruckwirkung, Kontraktilitätssteigerung, verstärkt und verlängert (SCHRAVEN und NITZ, 1968, BRETSCHNEIDER, 1963, SCHOEPKE und DARBY, 1966). Diese Ansicht konnte bei den hier vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigt werden.

2) Blutdruck, Herzfrequenz, Atmung

Unsere Ergebnisse bezüglich der Blutdruckwirkungen des Carbochromen stimmen ebenso mit den meisten vorliegenden Arbeiten nicht überein. In den Dauerinfusionsversuchen wurde durch Überdosierung der Blutdruck im Mittel auf 48 % des Ausgangswertes gesenkt. Innerhalb der im allgemeinen angegebenen therapeutischen Breite von 0,5 - 2,0 mg/kg sank der Blutdruck der Katze im Mittel

um 33 % ab. Demnach können wir die von FRIESE (1964), LOCHNER (1970), NITZ (1970) und von vielen anderen aufgestellte Behauptung, Carbochromen sei Blutdruck-neutral nicht anerkennen.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, sind bis zu einer Dosis von ca. 0,5 mg/kg sehr unterschiedliche Reaktionen aufgetreten:
Blutdrucksteigerungen und -senkungen.

Dies zeigen besonders gut die Einzelinfusionen. Bei der Injektion von 0,42 mg/kg - etwa die therapeutische Anfangsdosis i.v. - war bei zwei Versuchstieren der Blutdruck gestiegen und bei zweien gesunken. Nach 0,84 mg/kg stieg er nicht mehr, sondern blieb bei zwei Tieren gleich und sank zweimal ab. Nach 1,26 mg/kg war jedoch nach 10 - 20 Minuten der Blutdruck bei vier Versuchstieren im Durchschnitt um 11,4 % gesunken.

Wir stimmen mit LENKE (1970) überein, wenn er von kurzen Blutdrucksteigerungen im Anschluß an kurze Senkungen berichtet. Jedoch überwog bei unseren Einzelinfusionen von 0,84 und 1,26 mg/kg bei weitem der Blutdruckabfall, während LENKE (1970) noch nach Dosen von 4,64 und 10 mg/kg hauptsächlich über Blutdrucksteigerungen berichtet.

LENKE (1970) beobachtete in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen eine Zunahme der Herzfrequenz. Wir fanden diese Zunahme allerdings nur eindeutig bei hohen Dosen (2 - 10 mg/kg). LOCHNER (1970) berichtet auch von einem leichten Ansteigen des Atemzeitvolumens um ca. 6 % nach Carbochromen. Wir können diese Aussage bestätigen, denn bei unseren Einzelinfusionen war stets ein leichtes, kurzandauerndes Ansteigen der Strömung in der Trachea, sowie der Atemfrequenz beobachtet worden.

Leider konnte über die Strömungsverhältnisse in den gemessenen Blutgefäßen keine Aussage gemacht werden, weil sie völlig unterschiedlich verliefen. Carbochromen dürfte jedoch keine direkten lokalen Wirkungen an den Widerstandsgefäßen haben, denn wenn sich Änderungen zeigten, waren sie meist als druckpassiv zu erklären.

3) Reaktivität

Die Reaktivität des Kreislaufs schien dahingehend geändert, daß Carbochromen in hohen Dosen die Kreislaufwirkung von Adrenalin und Noradrenalin hemmt. Die Histamin-, ebenso die Acetylcholinreaktionen blieben unbeeinflußt. Diese Ergebnisse stehen nicht in Einklang mit denen von NITZ und POETSCH (1963). Sie berichten, daß Carbochromen in Dosierungen von 0,25 - 16 mg/kg die Adrenalin- und Acetylcholinwirkungen an vier Katzen nicht geändert hätte, während der Carotissinusreflex abgeschwächt wurde. Wir fanden vielmehr eine Hemmung der Catecholamine und stellten bei Belastung des Carotissinus mit überhöhtem Druck eine Verstärkung der Atmungshemmung fest. Unsere Ergebnisse stimmen somit eher mit denen von HAAS und BUSCH (1967) überein, die eine mit steigender Dosis deutlicher werdende Abschwächung der Adrenalinreaktion beobachteten.

ZUSAMMENFASSUNG

An Katzen in flacher Chloralosenarkose wurden Kreislaufwirkungen von Carbochromen (Intensain^{R}) untersucht. Die Reaktivität des Kreislaufs nach Carbochromen wurde mit Adrenalin und Histamin, sowie Noradrenalin und Acetylcholin und durch Belastung des Carotissinus überprüft.

In Dauerinfusionen von je 45 Minuten, bei denen Dosen von 0,165; 1,65 und 16,5 mg/kg gegeben wurden, registrierten wir die folgenden Parameter: Blutdruck, Strömung in der A. femoralis, in der V. femoralis, in der A. carotis und in der Trachea, außerdem die Pulsfrequenz.

In den weiteren Versuchen wurden Einzelinfusionen von 0,42; 0,84 und 1,26 mg/kg Carbochromen innerhalb 1 - 3 Minuten durchgeführt. Dabei wurden in einigen Versuchen zusätzlich zu obigen Parametern der zentrale Venendruck über einen Katheder in der V. jugularis, der Carotisdruck oder der periphere Venendruck in der V. femoralis aufgezeichnet.

In allen Versuchen zeigte sich, daß Carbochromen den Blutdruck senkt. Die Dauerinfusionen brachten einen Blutdruckabfall auf 67 - 35 % des Ausgangswertes, wobei die Wirkung bei Dosen von 0,08 - 0,7 mg/kg einsetzte und bei 8,0 mg/kg ihr Maximum erreichte. Die weitere Erhöhung bis auf insgesamt 18,3 mg/kg bewirkte keinen stärkeren Abfall mehr. Die Einzelinfusionen von Carbochromen bewirkten einen sofort einsetzenden starken Blutdruckabfall, der jedoch nicht lange anhielt. Nach 5 - 10 Minuten war die Haupt-

wirkung abgeklungen, der Blutdruck blieb aber noch etwa 20 Minuten unter seinem Ausgangswert. Dabei errechnete sich nach 0,84 und 1,26 mg/kg ein mittlerer Abfall von 6 %.

In den Dauerinfusionen stieg die Herzfrequenz nach etwa 1,6 mg/kg Carbochromen deutlich an. Die Durchblutung der Extremität und des Kopfes änderte sich weder bei den Dauerinfusionen noch bei den Einzelinfusionen charakteristisch. Die Atmung verhielt sich uneinheitlich, sie war lediglich bei den Einzelinfusionen stets kurzfristig stimuliert.

Die Blutdruckwirkung durch Adrenalin und Noradrenalin wurde durch Carbochromen in höheren Dosen (über 1 mg/kg) deutlich gehemmt. Ebenso die neurogene Dilatation der Widerstandsgefäße. Selbst nach hohen Dosen von Carbochromen änderte sich die Histaminwirkung nicht. Auch die Acetylcholinwirkung war nach den Carbochromeninfusionen völlig gleichartig wie vorher. Die Belastung des Carotissinus mit überhöhtem Druck (180 und 220 mm/Hg) erzeugte eine kurze Atmungshemmung. Carbochromen verstärkte diesen Effekt, so daß es zum kurzen Sistieren der Atmung kam.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Bretschneider, H.J., Eberlein, H.J., Kabus, H.M., Nelle, G. u. Reichmann, W.
Die Wirkungen von 3(β -Diaethylamino-aethyl)-4-methyl-7-carbaethoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromen) einer selektiv coronarerweiternden Substanz, auf Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel
Arzneim.-Forsch. 13, 255 (1963)

2) Felix, W.
Strömungsmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 244, 254-269 (1962)

3) Felix, W.
Frequenzmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Path. Pharm. 246, 484-485 (1964)

4) Felix, W.
Ein Eichgerät für Strömungsmeßverfahren
Z. Biol. 111, 376-378 (1960)

5) Friese, G.
Behandlung der Coronarinsuffizienzmit Intensain^{R}
Münchner Med. Wochenschrift 106, 1084 (1964)

6) Haas, H., Busch, E.
Vergleichende Untersuchungen der Wirkung von α -Isopropyl-α-[(N-methyl-N-homoveratryl)-γ-aminoprpyl]-3,4-dimethoxyphenylacetonitril, seiner Derivate sowie einiger anderer Coronar-dilatatoren und β-Receptor-affiner Substanzen

7) Haugard, N. u. Hess, M.E.
Actions Of Autonomic Drugs On Phosphorylase Activity And Function
Pharmacol. Rev. 17, 27 (1965)

8) Lenke, D.,
Wirkung von Carbochromen auf Blutdruck, Herzfrequenz und Herzarbeit (Hunde)
Arzneim.-Forsch. 5, 659 (1970)

9) Lochner, W.
Physiologie der Coronardurchblutung als Grundlage für die Beurteilung von Coronardilatatoren.
Arzneim.-Forsch. 3a, 424 (1970)

10) Nitz, R.-E., Pötsch, E.
3-(β-Diaethylamino-aethyl)-4-methyl-7-carbaethoxy-methoxy-2-oxo-(1,2-chromen), ein Präparat mit spezifischer und langanhaltender coronargefäßerweiternder Wirkung
Arzneim.-Forsch. 13, 243 (1963)

11) Nitz, R.-E.
Studien zur Pharmakodynamik des Carbochromens
Arzneim.-Forsch. 3a, 433 (1970)

12) Schoepke, H.G., Darby, T.D. u. Brondyk, H.J.
Abstracts Interamerikan. Pharmakologenkongress
Mexico (1966)

13) Schraven, E., Nitz, R.-E.
Die Wirkung des Coronardilatators Carbochromen auf den 3',5'-AMP-Stoffwechsel
Arzneim.-Forsch. 18, 396 (1968)

14) Schroeder, W.
Methodik der fortlaufenden Kreislaufanalyse am Hunde
Arch. Kreislaufforschung 15, 24-32 (1949)

15) Sutherland, E.W. u. Rall, T.W.
The Relation Of Adenosine-3',5'-Phosphate And Phosphorylase To The Actions Of Catecholamines And Other Hormones
Pharmcol. Rev. 12, 265-299 (1960)

LEBENSLAUF

Am 23.5.1941 wurde ich, Siegfried Holzinger, als Sohn des Malermeisters Josef Holzinger und seiner Ehefrau Amalie, geb. Kesselring, in München geboren.

Hier besuchte ich von 1947 bis 1952 die Volksschule an der Turnerstraße. Anschließend trat ich in die Frühlingsoberrealschule in München ein, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Im Oktober desselben Jahres wurde ich zum Wehrdienst einberufen, verpflichtete mich auf zwei Jahre freiwillig und schied nach Ernennung zum Leutnant der Reserve 1964 aus der Bundeswehr aus.

Im Wintersemester 1964 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Zahnheilkunde. Hier legte ich 1966 das Vorphysikum, 1967 das Physikum und im Jahre 1970 das zahnmedizinische Staatsexamen ab.

Nach Erteilung der Approbation als Zahnarzt im Juli 1970, verbrachte ich das erste Jahr meiner Berufstätigkeit in einer Münchner Praxis als Assistent. Seit November 1971 bin ich an der Chirurgisch-Klinischen Abteilung der Universitäts Zahnklinik München tätig.